

Область изобретения

Данное изобретение относится к композиции, содержащей сертралин или его фармацевтически приемлемую соль и солюбилизующий агент, который препятствует формированию геля или иным образом поддерживает растворимость сертралина в применяемой среде, содержащей хлорид-ионы. Данное изобретение также относится к способу лечения психиатрического или другого заболевания, при котором млекопитающему, включая пациента-человека, при необходимости такого лечения, вводят сертралин в виде такой солюбилизированной композиции. Кроме того, данное изобретение относится к способу повышения растворимости сертралина в водной применяемой среде, содержащей хлорид-ионы.

Предпосылки изобретения

Сертралин является селективным блокатором обратного захвата серотонина (СБОЗС), который может применяться в качестве антидепрессанта и анорексического агента и при лечении обсессивно-компульсивного расстройства, предменструального дисфорийного расстройства, расстройства, связанного с посттравматическим стрессом, химических зависимостей, расстройств, связанных со страхами, паники и преждевременной эякуляции.

Сертралин чаще всего назначают при терапии депрессивного заболевания; как правило, доза колеблется в пределах 50-200 мг в сутки. Период полувыведения сертралина из организма составляет 23 ч, и его принимают один раз в сутки. В продаже имеется сертралин в форме гидрохлорида, которая, несомненно, терапевтически эффективна: многие пациенты получили пользу от этого лекарства.

Некоторые формы сертралина, особенно соли, которые обладают хорошей растворимостью, тем не менее могут вызывать проблемы. Такие соли, как правило, имеющие растворимость в воде больше 10 мг/мл, могут проявлять тенденцию к формированию геля и/или их растворимость может понизиться (например, они могут выпасть в осадок в виде соли или свободного основания, имеющего более низкую растворимость в применяемых средах, чем первоначально введенная солевая форма), когда подвергаются действию применяемых сред, содержащих хлорид-ионы как, например, в желудочно-кишечном тракте. Такой гель имеет тенденцию медленно самопроизвольно растворяться или иным образом высвобождает сертралин с маленькой скоростью, влияя таким образом на всасывание. Неизвестно, является ли гелеобразование единственным механизмом, который воздействует на растворимость сертралина в применяемой среде. Однако терапевтические трудности могут, таким образом, возникать при введении *in vivo* лекарственной формы с немедленным высвобождением, если растворимость подвергается воздействию, независимо от ме-

ханизма. Проблемы также могут возникать в случае лекарственных форм с контролируемым высвобождением, так как профиль контролируемого высвобождения из лекарственной формы может измениться *in vivo* под действием факторов, оказывающих влияние на растворимость. Неожиданное явление гелеобразования солей сертралина в содержащей хлорид-ионы применяемой среде может, поэтому, создать терапевтические трудности, неожиданно изменяя профиль высвобождения из лекарственной формы как с немедленным, так и с контролируемым высвобождением. Механизм гелеобразования сертралина полностью не раскрыт и может оказаться тем более терапевтически проблематичным, что характеристики высвобождения из геля, образованного *in situ*, не могут быть предсказаны.

В особенности, гелеобразование сертралина в лекарственных формах с длительным высвобождением может быть в ущерб для систем с длительным высвобождением, известных как неразрушаемые матричные системы, резервуарные системы и осмотические системы. В каждом из этих типов препаратов с длительным высвобождением высвобождение лекарства зависит от переноса его в пределах самой структуры (матрицы или покрывающего слоя) до окружающей жидкости. Этот перенос лекарства может осуществляться по диффузионному или конвективному механизму. При обоих механизмах формирование геля может снижать перенос на порядок или более и в некоторых случаях может в результате дать структуры, из которых лекарство высвобождается не полностью (например, менее 70% содержащегося в препарате лекарства).

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно данному изобретению предложена композиция, содержащая сертралин или его фармацевтически приемлемую соль и солюбилизующий агент в количестве, достаточном для создания концентрации растворенного сертралина в применяемой среде, содержащей хлорид-ионы, которая в 1,5 раза превышает концентрацию, создаваемую композицией сравнения, аналогичной вышеназванной, но не содержащей указанный солюбилизующий агент, при условии, что указанный солюбилизующий агент не является альгиновой кислотой, цитратом натрия, карбонатом кальция, полиэтиленгликолем, молекулярная масса которого превышает 3350, лаурилсульфатом натрия, стеаратом магния либо кунжутным или арахисовым маслом.

Указанная применяемая среда может представлять собой желудочно-кишечный тракт.

Предпочтительно указанной применяемой средой является водная аналитическая среда, содержащая хлорид-ионы.

Предпочтительно указанной применяемой средой является 0,075M хлорид натрия.

Указанная композиция может представлять собой лекарственную форму с немедленным высвобождением активного вещества.

Указанная композиция может представлять собой лекарственную форму с контролируемым высвобождением активного вещества.

Предпочтительно, когда в указанной композиции указанный солюбилизирующий агент выбран из:

- 1) органических кислот и их солей;
- 2) неполных глицеридов;
- 3) глицеридов;
- 4) производных глицеридов;
- 5) сложных эфиров полиэтиленгликоля;
- 6) сложных эфиров полипропиленгликоля;
- 7) сложных эфиров многоатомных спиртов;
- 8) простых эфиров полиоксиэтилена;
- 9) сложных сорбитановых эфиров;
- 10) сложных сорбитановых эфиров полиоксиэтилена и
- 11) карбонатов.

Предпочтительно, когда в указанной композиции количество указанного солюбилизирующего агента является достаточным для поддержания в течение, по меньшей мере, 2 ч концентрации растворенного сертралина на уровне, по меньшей мере, в 1,5 раза превышающем концентрацию сертралина, создаваемую композицией сравнения, аналогичной вышеназванной, но не содержащей указанный солюбилизирующий агент.

В указанной композиции указанный солюбилизирующий агент может быть выбран из аспарагиновой кислоты, глицерилмонокаприлата, глицерилмонолаурата, ацетата кальция, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты и глутаминовой кислоты.

Кроме того, согласно данному изобретению предложена композиция, содержащая сертралин или его фармацевтически приемлемую соль и солюбилизирующий агент в количестве, достаточном для создания и поддержания в течение, по меньшей мере, 2 ч в 0,075M хлориде натрия концентрации растворенного сертралина, по меньшей мере, в 1,5 раза превышающей концентрацию, создаваемую композицией сравнения, аналогичной вышеназванной, но не содержащей указанный солюбилизирующий агент, при условии, что указанный солюбилизирующий агент не является альгиновой кислотой, цитратом натрия, карбонатом кальция, полиэтиленгликолем, молекулярная масса которого превышает 3350, лаурилсульфатом натрия, стеаратом магния либо кунжутным или арахисовым маслом.

Указанная композиция может представлять собой лекарственную форму с немедленным высвобождением активного вещества.

Указанная композиция может представлять собой лекарственную форму с контролируемым высвобождением активного вещества.

Предпочтительно в указанной композиции указанный солюбилизирующий агент выбран из:

- 1) органических кислот и их солей;
- 2) неполных глицеридов;
- 3) глицеридов;
- 4) производных глицеридов;
- 5) сложных эфиров полиэтиленгликоля;
- 6) сложных эфиров полипропиленгликоля;
- 7) сложных эфиров многоатомных спиртов;
- 8) простых эфиров полиоксиэтилена;
- 9) сложных сорбитановых эфиров;
- 10) сложных сорбитановых эфиров полиоксиэтилена и
- 11) карбонатов.

Предпочтительно, когда в указанной композиции указанный солюбилизирующий агент выбран из аспарагиновой кислоты, глицерилмонокаприлата, глицерилмонолаурата, ацетата кальция, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты и глутаминовой кислоты.

Согласно данному изобретению также предложена композиция, содержащая сертралин или его фармацевтически приемлемую соль и солюбилизирующий агент в количестве, достаточном для создания *in vivo* максимальной концентрации сертралина в крови и/или площади под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, которые превышают, по меньшей мере, на 10% максимальную концентрацию сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, создаваемые композицией сравнения, аналогичной вышеназванной, но не содержащей указанный солюбилизирующий агент, при условии, что указанный солюбилизирующий агент не является альгиновой кислотой, цитратом натрия, карбонатом кальция, полиэтиленгликолем, молекулярная масса которого превышает 3350, лаурилсульфатом натрия, стеаратом магния либо кунжутным или арахисовым маслом.

Предпочтительно, указанные максимальная концентрация сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, создаваемые указанной композицией, содержащей солюбилизирующий агент, превышают, по меньшей мере, на 15% соответствующие максимальную концентрацию сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, создаваемые указанной композицией сравнения.

Предпочтительно, когда указанные максимальная концентрация сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, создаваемые указанной композицией, содержащей солюбилизирующий агент, превышают, по меньшей мере, на 20% соответствующие мак-

симальную концентрацию сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, создаваемые указанной композицией сравнения.

Указанная композиция может представлять собой лекарственную форму с немедленным высвобождением активного вещества.

Указанная композиция может представлять собой лекарственную форму с контролируемым высвобождением активного вещества.

В указанной композиции указанный солюбилизирующий агент может быть выбран из:

- 1) органических кислот и их солей;
- 2) неполных глицеридов;
- 3) глицеридов;
- 4) производных глицеридов;
- 5) сложных эфиров полиэтиленгликоля;
- 6) сложных эфиров полипропиленгликоля;
- 7) сложных эфиров многоатомных спиртов;
- 8) простых эфиров полиоксиэтилена;
- 9) сложных сорбитановых эфиров;
- 10) сложных сорбитановых эфиров полиоксиэтилена и
- 11) карбонатов.

Предпочтительно в указанной композиции указанный солюбилизирующий агент выбран из аспарагиновой кислоты, глицерилмонокаприлата, глицерилмонолаурата, ацетата кальция, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты и глутаминовой кислоты.

Согласно данному изобретению также предложен способ повышения растворимости сертралина в водной применяемой среде, содержащей хлорид-ионы, при котором вводят указанный сертралин в указанную применяемую среду в виде композиции, дополнительно содержащей солюбилизирующий агент, при условии, что указанный солюбилизирующий агент не является альгиновой кислотой, цитратом натрия, карбонатом кальция, полиэтиленгликолем, молекулярная масса которого превышает 3350, лаурилсульфатом натрия, стеаратом магния либо кунжутным или арахисовым маслом.

Предпочтительно концентрация растворенного сертралина в указанной применяемой среде, содержащей также указанный солюбилизатор, по меньшей мере, в 1,5 раза превышает концентрацию сертралина, создаваемую композицией сравнения, аналогичной указанной композиции, содержащей солюбилизирующий агент, но не содержащей указанный солюбилизирующий агент.

Указанная применяемая среда может представлять собой желудочно-кишечный тракт.

Указанная применяемая среда может представлять собой водную аналитическую среду, содержащую хлорид-ионы.

Предпочтительно указанной средой является 0,075M хлорид натрия.

Указанная композиция может быть представлена в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением.

Указанная композиция может быть представлена в виде лекарственной формы с контролируемым высвобождением.

Предпочтительно, указанный солюбилизирующий агент выбран из:

- 1) органических кислот и их солей;
- 2) неполных глицеридов;
- 3) глицеридов;
- 4) производных глицеридов;
- 5) сложных эфиров полиэтиленгликоля;
- 6) сложных эфиров полипропиленгликоля;
- 7) сложных эфиров многоатомных спиртов;
- 8) простых эфиров полиоксиэтилена;
- 9) сложных сорбитановых эфиров и
- 10) сложных сорбитановых эфиров полиоксиэтилена;
- 11) карбонатов.

Предложенная композиция, подходящая для введения млекопитающему, включая человека, содержит сертралин или его фармацевтически приемлемую соль и некоторое количество эксципиента, здесь называемого "солюбилизирующим агентом", достаточное для создания концентрации растворенного сертралина в применяемой среде, содержащей хлорид-ионы, которое, по меньшей мере, в 1,5 раза, предпочтительно в 2 раза, более предпочтительно в 3 раза превышает концентрацию, создаваемую композицией сравнения (то есть контрольной), отличающейся от вышеупомянутой композиции только отсутствием солюбилизирующего агента. Под применяемыми средами подразумеваются водные *in vivo* пищеварительные жидкости желудочно-кишечного тракта, включающего в себя желудок, тонкую и толстую кишку, а также водные *in vitro* хлорид-ионсодержащие аналитические среды, которые будут описаны в дальнейшем. Такие композиции приемлемы для приготовления лекарственных форм для перорального введения, включающих в себя таблетки, капсулы, множество частиц, порошки для суспензий для перорального применения, а также пакетики со стандартной дозой (иногда называемые специалистами в данной области как «саше»). Кроме того, подобные композиции можно использовать в жидких лекарственных формах, таких как растворы или суспензии для перорального применения и инъекционные препараты. Для создания лекарственных форм для перорального введения, в состав которых входят композиции по изобретению, могут быть использованы традиционные методики, известные в данной области техники. Композиция дополнительно может содержать и другие традиционные фармацевтические ингредиенты и/или фармацевтически приемлемый носитель.

Благодаря данному изобретению было установлено, что в случаях лекарственных форм,

содержащих соли сертралина, которые образуют гели или иным образом проявляют пониженную растворимость в применяемой среде, растворимость может быть выгодно увеличена, а в некоторых случаях может быть выгодно уменьшена вязкость раствора благодаря использованию соли сертралина совместно с солюбилизирующим агентом, который увеличивает растворимость сертралина. Предпочтительно, солюбилизирующий агент также поддерживает растворимость, что означает, что концентрация растворенного сертралина в применяемой среде, независимо от используемой соли, поддерживается на уровне в 1,5 или более чем в 1,5 раза превышающем значение концентрации сертралина в аналогичном препарате без солюбилизирующего эксципиента, по меньшей мере, в течение 2 ч. Для многих лекарственных форм может быть выгодным, чтобы концентрация сертралина поддерживалась на уровне в 1,5 или более чем в 1,5 раза превышающем значение концентрации сертралина в аналогичных препаратах без солюбилизирующего эксципиента в течение более длительных периодов времени, таких как 4, 8, 16 или 20 ч, и это может быть достигнуто благодаря правильному выбору солюбилизирующего агента и его количества. С другой стороны, было установлено, что в содержащей хлорид-ион среде без солюбилизирующего агента, например в такой аналитической среде как 0,075М раствор хлорида натрия, растворимость сертралина, как правило, меньше 10 мгА/мл, обычно меньше 5 мгА/мл, независимо от используемой соли и несмотря на то, что многие соли самопроизвольно хорошо растворяются в чистой воде (то есть без хлорид-ионов) сверх 10 мгА/мл. Таким образом, солюбилизирующие агенты можно определить как соединения, которые поддерживают концентрации сертралина на уровне 10 мгА/мл или более в хлорид-ионсодержащих применяемых средах.

В случаях упоминания здесь, включая формулу изобретения, термина "солюбилизирующий агент", под ним следует понимать в том числе и использование в композиции более чем одного солюбилизирующего агента, с возможностью добавления его отдельно или в смеси.

Как упоминалось выше, термин "применяемая среда" может относиться к водным *in vivo* хлорид-ионсодержащим пищеварительным жидкостям желудка или к хлорид-ионсодержащей водной среде *in vitro*, используемой для анализа лекарственных форм на способность высвобождения сертралина. Пригодной для задачи изобретения аналитической средой *in vitro* является 0,075М раствор хлорида натрия. 0,075М раствор хлорида натрия предпочтителен в качестве аналитической среды по причине его доступности и подобия концентрации хлорид-ионов более низким уровням содержания хлорид-ионов в жидкостях желудоч-

но-кишечного тракта. Blood & Other Body Fluids, Dorothy S.Dittmer, ed., Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington, D.C., 1961, стр. 404 - 419. Таким образом, в качестве дополнительного аспекта по данному изобретению предложен анализ *in vitro* для определения, входит ли та или иная лекарственная форма в объем изобретения. При проведении анализа следует осуществлять перемешивание анализируемой жидкости, хотя, как объяснено в дальнейшем, степень или тип перемешивания не оказывают существенного влияния. Температура солевого раствора, как полагают, не оказывает существенного влияния, пока поддерживается около 37°C, плюс или минус 3°C, в течение всего времени проведения анализа. Эксципиенты, включая солюбилизирующий(е) агент(ы), должны находиться в требуемой концентрации в водном анализируемом растворе до добавления сертралина и хлорида натрия. Затем добавляют сертралин до получения концентрации в пределах от 80 до 100% от его концентрации насыщения в анализируемом растворе. Этот раствор следует отделить от любых твердых частиц путем декантирования или фильтрации. К этому раствору, при перемешивании, медленно добавляют 3М раствор хлорида натрия до тех пор, пока концентрация хлорида натрия в анализируемом растворе не достигнет значения 0,075М. Концентрацию сертралина в данном анализируемом растворе через 2 ч сравнивают с контрольным раствором, приготовленным таким же образом и состоящим из тех же компонентов за исключением солюбилизирующего агента.

В альтернативном случае эксципиент может быть определен путем анализа *in vivo*, такого как перекрестное исследование. При перекрестном исследовании *in vivo* лекарственная форма, содержащая солюбилизованный сертралин, назначается половине группы, состоящей из 12 или более чем 12 человек, и после соответствующего периода вымывания (например одна неделя) тем же лицам назначают такую же лекарственную форму, только не содержащую солюбилизирующий агент. Оставшейся половине группы назначают сначала несолюбилизованную лекарственную форму, после чего назначают солюбилизованную лекарственную форму. Максимальную концентрацию в крови ($C_{\text{макс}}$) и/или биодоступность, вычисленные как площадь под кривой (ППК) на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, определяют для каждой группы. Сравнивая, можно сделать оценку солюбилизованной лекарственной формы. Если среднее значение $C_{\text{макс}}$ или ППК для препарата, содержащего солюбилизирующий агент, на 10% или более чем 10% превышает этот параметр для препарата, не содержащего солюбилизирующий агент, то этот солюбилизирующий эксципиент является воплощением данного изобретения. Предпоч-

нительно $C_{\text{макс}}$ и/или ППК больше, по меньшей мере, на 15%, более предпочтительно одна или обе величины больше, по меньшей мере, на 20%. Определение ППК является известной методикой и описывается, например, в "Pharmacokinetics; Processes and Mathematics" by Peter Welling (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Wash..D.C., 1986).

Неожиданным является то, что до этого изобретения не было известно ни (1) о феномене сниженной растворимости сертралина в хлорид-ионсодержащих применяемых средах, ни то, что (2) существует какой-либо химический агент, который уменьшает или предотвращает гелеобразование сертралина или снижение растворимости сертралина в хлорид-ионсодержащих применяемых средах, или же иным образом оказывает влияние на увеличение растворимости сертралина в таких применяемых средах. Используемый здесь термин "солюбилизованный сертралин" относится к композиции, содержащей сертралин или соль сертралина плюс эксципиент (то есть солюбилизирующий агент), который предотвращает гелеобразование или другим способом увеличивает и, предпочтительно, поддерживает растворимость соли сертралина в хлорид-ионсодержащих применяемых средах *in vivo* и *in vitro*. Также, термин "солюбилизовать" используется для обозначения того, что растворимость соли сертралина возрастает, по меньшей мере, в 1,5 раза в применяемой среде, по сравнению с тем, что наблюдается в отсутствие солюбилизирующего агента.

По данному изобретению предпочтительно применять соли аспартат, ацетат и лактат, которые обладают высокой растворимостью в воде по отношению к свободному основанию. Эти соли раскрыты в переуступленной находящейся на совместном рассмотрении заявке РС 9337 JTJ, поданной как заявка РСТ с указанием США и включенной сюда только путем ссылки на нее.

Для удобства и согласованности, говоря о терапевтических количествах, под термином "сертралин" здесь, включая формулу изобретения, понимают активный сертралин (сокращенно: мгА), то есть несолевое негидратированное свободное основание, имеющее молекулярную массу 306,2. Количества, выраженные в мгА, легко пересчитать на эквивалентные массы любой требуемой солевой формы.

Многие солюбилизирующие агенты, пригодные здесь, можно сгруппировать в несколько основных категорий:

1. Органические кислоты и их соли;
2. Неполные глицериды, то есть не полностью этерифицированные производные глицерина, включающие в себя моноглицериды и диглицериды;
3. Глицериды;
4. Производные глицеридов;
5. Сложные эфиры полиэтиленгликоля;

6. Сложные эфиры полипропиленгликоля;
7. Сложные эфиры многоатомных спиртов;
8. Простые эфиры полиоксиэтилена;
9. Сорбитановые сложные эфиры; и
10. Сложные сорбитановые эфиры полиоксиэтилена;

11. Карбонаты.

Подробное описание изобретения

Количество используемого солюбилизирующего агента в композиции по изобретению зависит от того, какой именно солюбилизирующий агент используется.

Если солюбилизирующими агентами являются органические кислоты, то предпочтительное количество солюбилизатора можно рассчитать как умноженное на коэффициент требуемое количество сертралина, где коэффициент рассчитывают как отношение растворимости органической кислоты к растворимости соли сертралина: (растворимость органической кислоты или соли сертралина) \times количество сертралина; где растворимости выражены в мг/мл. Приведенное выражение является приближенным, поэтому некоторая подгонка может оказаться полезной для оптимизации. Как правило, приведенное выражение дает окончательное количество используемого вещества с точностью плюс-минус 25%, однако большие количества солюбилизирующего агента могут быть введены без особой дополнительной пользы. К тому же, соли органической кислоты можно добавлять для того, чтобы изменить рН и/или растворимость органической кислоты, эффективно оптимизируя солюбилизационный эффект этих агентов.

Для других перечисленных типов солюбилизирующих агентов характерное количество используемого в лекарственной форме солюбилизирующего агента колеблется в пределах 1-150% (массовых), предпочтительно в пределах 1-100%, более предпочтительно в пределах 3-75% от количества используемого при этом сертралина. Можно применять солюбилизирующий агент и в количествах, превышающих 150%, однако, считается, что в большинстве случаев это не даст значительного преимущества.

Соли сертралина или эксципиенты, которые в сочетании с сертралином способствуют солюбилизации последнего, могут оказаться полезными практически для любого типа лекарственных форм с сертралином, предназначенных для перорального приема, включая системы с немедленным высвобождением, также как и системы с контролируемым высвобождением, включая (1) лекарственные формы с длительным высвобождением, которые равномерно высвобождают сертралин дозами при продвижении по желудочно-кишечной системе, и (2) системы с замедленным высвобождением, которые высвобождают сертралин после начального периода замедления, следующим за приемом фор-

мы. Системы с немедленным высвобождением хорошо известны и имеются в продаже как в твердых, так и в жидких препаратах. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением сертралина обсуждаются и раскрыты в переуступленных находящихся на совместном рассмотрении заявках РС 9337 JTJ (Pfizer Docket) и РС 9824 JTJ, каждая из которых подана как заявка РСТ с указанием США и которая включена сюда путем ссылки на нее. Солюбилизованный сертралин может увеличивать высвобождение из лекарственной формы путем увеличения градиента концентрации для основных диффузионных систем, таких как матричные лекарственные формы и резервуарные лекарственные формы. Также, солюбилизованный сертралин может увеличивать доставку из осмотических лекарственных форм, так как более растворимый сертралин может увеличить осмотическое давление в ядре и повысить концентрацию сертралина в жидкости, которая накачивается и выталкивается из такой лекарственной формы. К тому же, солюбилизованный сертралин может быть полезным в препаратах с длительным высвобождением, способствуя всасыванию лекарства из желудочно-кишечного тракта. Например, более высокие концентрации лекарства в толстой кишке могут увеличивать всасывание, так как создается большой градиент концентрации через стенку кишечника.

Следует отметить, что находящиеся в настоящее время в продаже лекарственные формы сертралина являются формами с немедленным высвобождением, содержащими гидрохлорид сертралина. Хотя и доказано, что гидрохлорид очень эффективен, возможно, что для лекарственных форм, содержащих гидрохлорид, также может оказаться полезным добавление солюбилизирующего агента.

В качестве примеров органических кислот, пригодных по изобретению, можно назвать яблочную, лимонную, эриторбовую, адипиновую, глутаминовую, аспарагиновую, малеиновую, аконитовую и аскорбиновую кислоты. Предпочтительными кислотами являются лимонная, эриторбовая, аскорбиновая, глутаминовая и аспарагиновая. Соли органических кислот, такие как соли щелочноземельных металлов (магния, кальция) и щелочных металлов (лития, натрия, калия) эффективны настолько же, насколько и смеси органических кислот и их солей. Соли кальция, такие как карбонат кальция, ацетат кальция, аскорбат кальция, цитрат кальция, моногидрат глюконата кальция, лактобионат кальция, глюкениат кальция, левулинат кальция, пантотенат кальция, пропионат кальция, гидрофосфат кальция и сахарат кальция являются предпочтительными солями органических кислот.

Примеры соединений из других вышеупомянутых категорий сведены в таблицу 1.

Солюбилизирующие агенты

Таблица 1

Класс	Примеры, химическое название	Примеры, торговое название (поставщик)
Неполные глицериды	Глицерилмонокаприлат	Monocaprilin®(Sigma), Capmul® MCM(Abitec), Imwitor®308 (Huls)
	C8-C10 Неполные глицериды	Capmul®MCM(Abitec), Imwitor® 742 (Huls), Imwitor®988 (Huls)
	Глицерилмоноолеат	Myverol®18-99(Eastman), Calgene® GMO(Calgene), Capmul® GMO (Abitec)
	Глицерилмонолинолеат	Myverol®18-92 (Eastman)
	Глицерилмоностеарат	Imwitor® 191 (Huls), Calgene® GSO(Calgene)
Глицериды	Глицерилмонолаурат	Imwitor® 312 (Huls), Calgene® GLO(Calgene)
	Глицерилдилаурат	Capmul®GDL (Abitec)
Глицериды	Триацетин	Triacetin(Sigma)
Производные глицеридов	ПЭГ-производные глицеридов	Cremophor®RH40, Cremophor® RH60 (BASF), Acconon CA-5,CA-9, CA-15,W230, TGH (Abitec)
	Полиглицозилированные глицериды	Gelucire® 44/14,42/12, 50/13,53/10,35/10,48/09, 46/07, 62/05, 50/02; Labrasol® (Gattefosse); Capmul® 3GO, 3GS, 6G20, 6G2S, 10G40, 10G100 (Abitec)
Сложные эфиры полиэтиленгликоля	ПЭГ 200 монолаурат	Calgene® 20-L
	ПЭГ 400 монолаурат	Calgene®40-L
	ПЭГ 600 монолаурат	Calgene® 60-L
	ПЭГ 200 моностеарат	Calgene® 20-S
Сложные эфиры полипропиленгликоля	ПЭГ 400 моностеарат	Calgene® 40-S
	ПЭГ 600 моностеарат	Calgene® 60-S
	ПЭГ 200 дилаурат	Calgene® 22-L
Сложные эфиры полипропиленгликоля	ПЭГ 400 дилаурат	Calgene® 42-L
	ПЭГ 600 дилаурат	Calgene® 62-L
	Пропиленгликольдикаприлат	Captex® 200 (Abitec)
	Сложные эфиры многоатомных спиртов	Диэтиленгликольмонолаурат
Пропиленгликольмонолаурат		Calgene® PGML
Аскорбилпальмитат		Ascorbil Palmitat (Sigma)
Простые эфиры полиоксиэтилена	Лаурил ПЭГ простой эфир	Nonionic L-4 (Calgene)
	Стеарил ПЭГ простой эфир	Nonionic S-20 (Calgene) Myrj 45,52,53,59 (Sigma)
Сложные сорбитановые эфиры	Сорбитанмонолаурат	Calgene®SML, Span® 20 (Sigma)
	Сорбитанмоноолеат	Calgene®SMO, Span®80 (Sigma)

Сложные сорбитановые эфиры полиоксиэтилена	POE-20 Сорбитанмонолаурат	Calgene® PSML-20, Span® 20 (Sigma), Tween 20 (Sigma), Capmul® POE-L (Abitec)
	POE-20 Моноолеат	Tween®80, PSMO-20
Сложные эфиры сахаридов	Монолаурат сахарозы	Ryoto LW-1540 (Chem Service)
Фосфолипиды	Фосфатидилхолин	Lecitin (Sigma)
	Смешанные фосфолипиды	Emphos D70-30C(Witco)
Блоксополимеры	ПЭО-ППО блоксополимеры	Pluronic® F-68, F127, L-62 (BASF)
Полиэтиленгликоли	ПЭГ-3350	Разные источники

Кроме того, другие соединения, пригодные в качестве солюбилизирующих агентов по изобретению, представляют собой этилпропионат, метилпарабен, этилпарабен, пропилгаллат, ниацинамид, этилванилин, парааминобензойная кислота, бутилированный гидроксизол, имид мочевины и глицин. Следует также отметить, что предпочтительные композиции включают в себя смеси органической кислоты с соответствующей солью органической кислоты или без нее и один или более чем один неорганический солюбилизатор из перечисленных в таблице 1. Также следует отметить, что в целом было замечено: для того, чтобы быть наиболее эффективным солюбилизатор должен иметь растворимость в водной хлорид-ионсодержащей применяемой среде, по меньшей мере, 1 мг/мл, предпочтительно более 5 мг/мл.

Предпочтительная группа солюбилизирующих агентов дополнительно к предпочтительным ранее упомянутым органическим кислотам включает в себя агенты из таблицы 2.

Предпочтительные солюбилизирующие агенты

Таблица 2

Класс	Примеры, химическое название	Примеры, торговое название (источник)
Неполные глицериды	Глицерилмонокаприлат	Monocaprilin®(Sigma), Capmul® MCM(Abitec), Imwitor®308 (Huls)
	C8-C10 Неполные глицериды	Capmul®MCM(Abitec), Imwitor® 742 (Huls), Imwitor®988 (Huls)
	Глицерилмоностеарат	Imwitor® 191 (Huls), Calgene® GSO (Calgene)
	Глицерилмонолаурат	Imwitor® 312 (Huls), Calgene® GLO (Calgene)
Глицериды	Триацетин	Triacetin (Sigma)
Сорбитановые сложные эфиры	Сорбитанмонолаурат	Calgene®SML, Span® 20 (Sigma)
	Сорбитанмоноолеат	Calgene®SMO, Span®80 (Sigma)
Фосфолипиды	Фосфатидилхолин	Lecitin® (Sigma)
	Смешанные фосфолипиды	Emphos D70-30C (Witco)
Блоксополимеры	ПЭО-ППО блоксополимеры	Pluronic® F-68, F127, L-62 (BASF)
Полиэтиленгликоли	ПЭГ-3350	Разные источники

Примечание: ранее были упомянуты следующие поставщики:

Abitek Corp. Janesville, WI
 BASF, Parsippany, NJ
 Calgene Chemical Inc. Skokie, IL
 Chem. Service, Inc., West Chester, PA
 Huls America, Piscataway, NJ
 Sigma, St. Louis, MO
 Witko, Houston, TX.

Предпочтительные сочетания солюбилизирующих агентов включают в себя: (1) органическую кислоту плюс соль той же или другой органической кислоты, (2) органическую кислоту плюс неионогенный солюбилизирующий агент такой, как любой из приведенных в таблице 1, и (3) органическую кислоту плюс соль той же или другой органической кислоты плюс неионогенный солюбилизирующий агент.

Особенно предпочтительными отдельными солюбилизирующими агентами являются аспарагиновая кислота, глицерилмонокаприлат, глицерилмонолаурат, ацетат кальция, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, глутаминовая кислота и карбонат кальция. Наиболее предпочтительными являются аспарагиновая кислота, глицерилмонокаприлат, глицерилмонолаурат и ацетат кальция.

Как обсуждалось ранее, лекарственную форму можно проанализировать *in vitro* для того, чтобы определить, оказывает ли эксципиент солюбилизирующее действие на сертралин в хлорид-ионсодержащей применяемой среде и является, таким образом, пригодным в качестве солюбилизирующего агента. 0,075M раствор хлорида натрия предпочтителен для использования в качестве аналитической среды, хотя и другие хлорид-ионсодержащие растворы с концентрацией хлорид-ионов эквивалентной или большей чем 0,075M (например 0,1n. раствор соляной кислоты или изотонический раствор) могут использоваться для определения солюбилизирующего действия анализируемого эксципиента. В некоторых случаях пониженная растворимость очевидна при простом помещении лекарственной формы, такой как порошок, в аналитическую среду, так как гелеобразование наблюдается визуально. Подобные проблемы могут быть очевидны в такой лекарственной форме как таблетка, если таблетка, например, раскрошена и гелеобразование наблюдается визуально на ее доступной поверхности. По рекомендуемой методике нужно сначала приготовить раствор, содержащий требуемые эксципиенты, включая солюбилизирующий(ие) агент(ы). Эксципиенты могут быть в любой концентрации, подходящей к предназначенной лекарственной форме, но для органических кислот и растворимых солей или сахаров типичными являются концентрации 80 - 100% от насыщения. Для других подобных поверхностно-активным веществ соединений типичными являются концентрации в пределах 1 - 150% от

концентрации сертралина в анализируемом растворе. Сертралин добавляют в этот раствор, содержащий эксципиент, с концентрацией, типично, 80-100% от насыщения. Раствор фильтруют или декантируют для удаления любых твердых частиц и затем добавляют 3М раствор хлорида натрия до тех пор, пока концентрация не станет 0,075М. Концентрированный раствор хлорида натрия следует добавлять по каплям, при перемешивании. Эту анализируемую среду нужно выдержать при температуре порядка 37°C, по меньшей мере, 2 ч, в течение которых определяют концентрацию сертралина в растворе. Предпочтительно концентрацию сертралина поддерживают в течение 4 ч, более предпочтительно в течение 8 ч, еще более предпочтительно в течение 16 ч и наиболее предпочтительно поддерживать растворимость в течение, по меньшей мере, 20 ч. Интенсивность перемешивания не имеет большого значения. При отборе проб анализируемой среды можно использовать фильтрацию или центрифугирование для получения раствора, свободного от любых твердых или гелеобразных веществ, а также чтобы избежать включения частиц (которые могут содержать сертралин) в пробу. Анализ отобранных проб на определение концентрации сертралина можно выполнить с использованием нескольких традиционных аналитических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Например, можно определить концентрации сертралина путем использования ВЭЖХ с обращенной фазой с применением колонки ULTRACARB® 5 ODS 4,6 x 250 мм (Phenomenex, Torrance, CA) и смеси уксусной кислоты, триэтиламина, ацетонитрила и воды в качестве подвижной фазы, и дальнейшего УФ детектирования при длине волны 230 нм. Подвижную фазу, например, можно приготовить путем смешения, при перемешивании, 2,86 мл ледяной уксусной кислоты, 3,48 мл триэтиламина и воды, добавленной до получения 1 литра, с последующей фильтрацией и дегазированием. Обычная скорость подвижной фазы составляет порядка 1,5 мл/мин, а время удерживания составляет около 4 мин.

Лекарственные формы, содержащие солюбилизирующий агент, можно приготовить путем использования традиционных методик. Лекарственными формами с немедленным высвобождением могут быть капсулы, таблетки, множество частиц, жидкие растворы или суспензии. Капсульные препараты могут представлять собой как мягкие желатиновые капсулы, в которых сертралин находится в ядре капсулы либо в растворенном виде, либо в виде суспензии, так и твердые желатиновые капсулы, заполненные множеством частиц, таблетками или жидкостью (в виде раствора или суспензии). Таблетки с немедленным высвобождением можно изготовить путем использования стандартных промышленных методик, просто включая солюби-

лизирующий агент в качестве одного или более чем одного эксципиента таблетки. Также, множества частиц с немедленным высвобождением, содержащие солюбилизирующий агент, можно получить путем использования таких методик, как сферонизация растяжения, вращательная грануляция, покрытие ядер оболочкой или других типовых способов фармацевтической промышленности. Жидкие препараты, состоящие из раствора или суспензии либо из обоих компонентов одновременно, можно получить путем использования типовых для фармацевтической промышленности способов.

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением, содержащие солюбилизирующие агенты, также можно получить путем использования типовых для фармацевтической промышленности способов. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением включают в себя множество лекарственных форм, которые регулируют скорость растворения или скорость высвобождения сертралина из лекарственной формы. Такие лекарственные формы включают в себя (но не ограничиваются ими) формы с длительным высвобождением, замедленным и затем немедленным высвобождением, замедленным и затем длительным высвобождением, а также форму, которая немедленно высвобождает маленькую часть сертралина, а затем основное количество сертралина высвобождает с постоянной скоростью. Также, можно осуществить и другие алгоритмы высвобождения, такие как пульсирующее высвобождение. Многие подобные препараты описаны в вышеупомянутых находящихся на совместном рассмотрении заявках РС 9337 JTI и РС 9824 JTI.

Для создания лекарственных форм с контролируемым высвобождением можно использовать стандартные методики. Например, таблетки, содержащие сертралин и солюбилизирующий агент, можно получить обычными методами прямого прессования. Для обеспечения замедленного высвобождения такие таблетки можно покрыть pH-чувствительной оболочкой путем применения дражировочного котла с перфорированными боковыми стенками (например аппарат для нанесения оболочек на таблетки HCT-60, Vector Corp.). pH-чувствительная оболочка устойчива в средах с низким значением pH, что типично для желудка, и затем растворяется, высвобождая сертралин в среде с нейтральным значением pH, что типично для тонкой кишки. Такие вещества для оболочек (например ацетатфталатцеллюлоза или сополимер метакриловой кислоты) традиционны для фармацевтической промышленности. В качестве альтернативы, таблетки могут быть покрыты пористой или полупроницаемой мембраной для обеспечения длительного высвобождения ядер таблетки. Особенно пригоден способ нанесения мембранной оболочки, которая включает рас-

творение покрывающего полимера в смеси растворителей, подобранных таким образом, что по мере подсыхания оболочки в используемом кровном растворе происходит фазовое обращение, которое в результате дает пористую структуру мембраны. Многочисленные примеры систем покрытия такого типа приведены в описании европейского патента 0 357 369 B1, опубликованного 7 марта 1990 года и включенного здесь в качестве ссылки. Многие другие типы лекарственных форм с контролируемым высвобождением также могут быть полезными вследствие включения в них солюбилизующих агентов, например матричные системы, которые включают в себя: 1) не разрушающиеся матрицы, таблетки, множество частиц и системы на основе гидрогеля; 2) гидрофильные разрушающиеся, рассыпающиеся или растворяющиеся матричные системы, таблетки и множество частиц; и 3) покрытые оболочкой матричные системы; но не ограничиваются ими. Другой класс лекарственных форм с контролируемым высвобождением состоит из резервуарных систем, высвобождение лекарства в которых модулируется мембраной, таких как капсулы или покрытые оболочкой таблетки или множество частиц. Третий класс состоит из систем, основанных на явлении осмоса, такие как 1) двуслойные таблетки, покрытые оболочкой; 2) гомогенные ядра таблеток, покрытые оболочкой; 3) множество частиц, покрытых оболочкой; и 4) осмотические капсулы. К четвертому классу относят системы, способные набухать, в которых лекарство высвобождается при набухании и последующем вытеснении содержащихся в ядре компонентов по каналу в оболочке или окружающей оболочке или во внешнем слое.

Далее изобретение иллюстрируется следующими примерами, но не ограничивается ими.

Пример 1.

Этот пример иллюстрирует способность органических кислот повышать растворимость гидрохлорида сертралина. Анализ кислот ведут путем растворения исследуемой кислоты в воде и затем перемешивания избытка гидрохлорида сертралина в этом растворе кислоты в течение, по меньшей мере, 8 ч. Концентрация сертралина в супернатанте затем измеряется путем использования метода ВЭЖХ. Результаты этого анализа сведены в таблицу 1-1, приведенную ниже. Большинство из перечисленных в таблице кислот успешно повышают растворимость гидрохлорида сертралина (для сравнения: нормальная растворимость 2,5 мг/мл).

Таблица 1-1

Экципиент	Приблизительная концентрация экципиента, мг/мл	Растворимость сертралина, мг/мл
D,L- яблочная кислота	900	21
Лимонная кислота	600	20
Эриторбовая кислота	400	19

Адипиновая кислота	14	12
Малеиновая кислота	700	6,4
L-аспарагиновая кислота	10	5,5
Винная кислота	1400	5,5
L-глутаминовая кислота	12	5,4
Фумаровая кислота	11	3,1
Дубильная кислота	2000	2,8
D,L-тирозин	600	2,2

На основании результатов вышеприведенного анализа, предпочтительными являются кислоты: яблочная, лимонная, эриторбовая и адипиновая. Малеиновая, L-аспарагиновая, винная и L-глутаминовая кислоты, также, существенно повышают растворимость гидрохлорида сертралина. Некоторые лекарственные формы с контролируемым высвобождением, содержащие в ядре такие кислоты, будут действовать лучше, чем не содержащие таких кислот. Это особенно верно для препаратов, основанных на явлении осмоса, которые доставляют раствор лекарства.

Пример 2.

Этот пример иллюстрирует способность органических кислот повышать растворимость ацетата сертралина, проверенную путем применения аналитического способа, аналогичного использованному для соли гидрохлорида, описанному в примере 1. Солюбилизующий агент, его концентрация и полученная растворимость сертралина показаны в таблице 2-1, приведенной ниже. На основании этих результатов, для включения в лекарственную форму с целью получения требуемой повышенной растворимости ацетата сертралина предпочтительными являются кислоты: аскорбиновая, эриторбовая, лимонная, молочная, аспарагиновая, глутаминовая и аконитовая.

Таблица 2-1

Экципиент	Концентрация экципиента (мг/мл)	Растворимость сертралина (мг/мл)
Аскорбиновая кислота	400	>425
Эриторбовая кислота	400	>330
Лимонная кислота	600	146
Молочная кислота	213	>294
Аспарагиновая кислота	7	110
Глутаминовая кислота	12	108
Аконитовая кислота	500	>92
Итаконовая кислота	150	72
Янтарная кислота	77	28
Отсутствует	—	64

Пример 3.

Этот пример иллюстрирует способность органических кислот и трех солей кальция повышать растворимость лактата сертралина в воде с использованием способа, аналогичного использованному для соли гидрохлорида, описанному в примере 1. Солюбилизующий агент, его концентрация в водном аналитическом растворе и растворимость лактата сертралина в аналитическом растворе перечислены в таблице 3-1, приведенной ниже. Растворимость лактата сертралина в воде составляет примерно 125 мг/мл. Приведенные ниже результаты пока-

зывают, что восемь органических кислот влияют на растворимость лактата сертралина таким образом, что она остается на уровне 125 мг/мл или увеличивается; этими кислотами являются адипиновая, эриторбовая, итаконовая, лимонная, аспарагиновая, глутаминовая, гистидин и аскорбиновая кислоты. К тому же, раствор смеси двух из этих кислот также имеет высокую растворимость; это аскорбиновая и аспарагиновая кислоты. Лактат сертралина также обладает высокой растворимостью в растворах солей кальция: либо одной соли (цитрат кальция) либо в смеси с аскорбиновой кислотой.

Таблица 3-1

Экципиент	Концентрация экципиента (мг/мл)	Растворимость лактата сертралина (мг/мл)
Адипиновая кислота	14	360
Эриторбовая кислота	400	>217
Итаконовая кислота	150	>202
Лимонная кислота	600	162
Аспарагиновая кислота	7	>155
Глутаминовая кислота	12	>125
Гистидин	42	>116
Аскорбиновая кислота / аспарагиновая кислота	400/7	116
Аскорбиновая кислота	400	102
Глицин	250	66
Аконитовая кислота	200	<59
Винная кислота	1400	12
Фумаровая кислота	11	<9
Сорбиновая кислота	3	<9
Лактат кальция / аскорбиновая кислота	50/400	160
Цитрат кальция	10	165
Карбонат кальция / аскорбиновая кислота	50/400	176
Отсутствует	-	125

Пример 4.

Более низкая растворимость хлорида сертралина, а также лактата и ацетата сертралина в присутствии высоких концентраций хлорида позволяет сделать вывод, что предпочтительными являются те препараты с ядром, в которых сертралин остается в растворе, то есть не выпадает в осадок и не образует гелеподобное вещество в присутствии хлорида. То, что некоторые органические кислоты и соли препятствуют выпадению осадка или гелеобразованию сертралина в присутствии хлорида обнаружено при проведении следующего отборочного анализа. Лактат сертралина растворяют в воде, не добавляя другие вещества (для контроля), а также добавляя исследуемый солюбилизующий агент. Затем добавляют хлорид натрия (концентриро-

ванный раствор) и наблюдают результат. Экципиент считают полезным, если раствор остается прозрачным и текучим. Чем больше хлорида можно добавить к раствору экципиента так, чтобы раствор оставался прозрачным, тем полезнее экципиент. В таблице 4-1 приведены результаты этого отборочного анализа, показывающие, что все исследованные экципиенты увеличивают концентрацию сертралина в растворах хлорида.

Таблица 4-1

Экципиент	Концентрация экципиента, мг/мл	Концентрация NaCl, мг/мл	Конечная концентрация сертралина, мг/мл	Наблюдаемый результат после добавления NaCl
Отсутствует	-	38	22	Гель / осадок
Аскорбиновая/ аспарагиновая кислоты	400/7	152	162	Раствор
Аспарагиновая кислота	7	114	162	Раствор
Аскорбиновая кислота	7	152	100	Гель
Аскорбиновая кислота	400	100	102	Осадок
Аскорбиновая кислота/ лактат кальция	400/50	150	165	Раствор
Аскорбиновая кислота / карбонат кальция	400/50	150	170	Незначительное помутнение
Лимонная кислота/ лактат кальция	600/50	150	162	Раствор
Гистидин	42	150	110	Незначительный осадок

Пример 5.

Органические соединения (солюбилизаторы) отбирали по их способности повышать растворимость лактата сертралина в водных растворах в присутствии или в отсутствии хлорида. Лактат сертралина в избытке добавляют в водный раствор исследуемого солюбилизатора и (в большинстве случаев) органической кислоты. Органические кислоты в этих растворах находятся в концентрации насыщения, а концентрация дополнительных солюбилизующих агентов указана в таблице 5-1. Затем определяют равновесную концентрацию сертралина. Далее, в насыщенный раствор добавляют хлорид натрия и определяют конечную концентрацию сертралина. Результаты этих отборочных анализов сведены в таблицу 5-1.

Таблица 5-1

	Солюбилизатор	Концентрация солюбилизатора (мг/мл)	Органическая кислота	Растворимость сертралина (мг/мл)	Концентрация NaCl (мг/мл)	Концентрация сертралина в присутствии NaCl (мг/мл)
1	Отсутствует (контроль)	-	Отсутствует	125	150	5
2	Монокаприлин	10	Аскорбиновая	160	150	160
3	Триацетин	100	Аскорбиновая	170	150	170
4	Монобутирин	50	Отсутствует	120	150	120
5	Диацетин	50	Аскорбиновая	120	150	120
6	Imwitor®312	10	Аскорбиновая	120	150	120
7	Imwitor® 375	10	Аскорбиновая	120	150	120

8	Imwitor® 742	50	Отсутствует	120	150	120
9	Imwitor® 988	50	Отсутствует	140	100	140
10	Триэтилцитрат	50	Аскорбиновая	160	150	160
11	Pluronic® L 31	50	Отсутствует	120	100	120
12	Сremophore® EL	50	Аскорбиновая	120	150	120
13	Изобутиратацетатсахароза	50	Аскорбиновая	120*	150	120
14	Натрия каприл-лактат	50	Аскорбиновая	120	150	120
15	Монолаурат сахарозы	50	Отсутствует	150	150	150
16	Натрия лаурил-лактат	50	Аскорбиновая	120	150	120
17	Span 80	50	Аскорбиновая	120	150	120

Пример 6.

Этот пример иллюстрирует, что солибилизаторы для сертралина также могут увеличивать скорость его растворения. Влияние исследуемого эксципиента на скорость растворения сертралина определяют путем внесения твердого лекарства, исследуемого солибилизирующего эксципиента и, в некоторых случаях, других эксципиентов, таких как органическая кислота и осмотический агент (например, сахар) в пробирку для центрифуги объемом 1,8 мл. Пробы центрифугируют при 14000 G в течение 5 мин на микроцентрифуге для того, чтобы уплотнить осадок. К уплотненному осадку добавляют 150 мкл желудочного буфера и слегка помешивают пробу, затем центрифугируют при 14000 G в микроцентрифуге в течение 2 мин. Затем пробы вынимают из микроцентрифуги, дают отстояться и отбирают раствор. Раствор из образцов от-

бирают, в конечном счете, через 10 мин после того, как к уплотненному осадку был добавлен желудочный буфер; затем определяют концентрацию сертралина путем использования метода ВЭЖХ.

Скорость растворения (в мг сертралина / мл-мин) рассчитывается, исходя из определенной концентрации растворенного сертралина в супернатанте как функция от времени, за первые 10 мин растворения. Эти скорости растворения и смеси эксципиентов, для которых они рассчитаны, сведены в таблицу 6-1, приведенную ниже. Видно, что несколько смесей эксципиентов, содержащих солибилизаторы, значительно (в 3 и более раз) увеличивают скорость растворения сертралина по сравнению с одним сертралином или его смесью с аскорбиновой кислотой.

Таблица 6-1

Исследуемый эксципиент		Органическая кислота	Концентр. орган. кислоты, мас. %	Осмотический агент	Концентр. осм. агента, мас. %	Другой эксципиент	Концентр. другого эксципиента, мас. %	Соль сертралина и ее концентр., мас. %	Скорость растворения сертралина (мг/мл-мин)
Название	Концентр. мас. %								
нет	-	отсутствует	-	отсутствует	-	отсутствует	-	лактат 100	
нет	-	аскорбиновая	51,0	лактоза	20	отсутствует	-	лактат 14	3,5
Imwitor®312	5,0	аскорбиновая	49,5	лактоза	12,5	CaCO ₃	5	лактат 14	20,9
Лецитин	5,0	аскорбиновая	51,0	лактоза	15	отсутствует	-	лактат 14	10
ПЭГ- 3550	5,0	аскорбиновая	51,0	лактоза	15	отсутствует	-	лактат 14	9,3
Сарmul®МСМ	5,0	аскорбиновая	71,0	отсутствует	-	отсутствует	-	лактат 24	14,5
Сарmul®МСМ	4,7	отсутствует	отсутствует	лактоза	17	CaCO ₃ Са цитрат	4,7 47	лактат 13,1	4,3
Imwitor®191	5,0	аскорбиновая	49,5	лактоза	12,5	CaCO ₃	1,0	лактат 14	8,0
Muvrerol® (18-99)	5,0	аскорбиновая	49,5	лактоза	12,5	отсутствует	-	лактат 14	6,4
Span®60	5,0	аскорбиновая	51,0	лактоза	15	отсутствует	-	лактат 14	9,5
Аскорбил-пальмитат	6,8	отсутствует	отсутствует	лактоза	74,2	отсутствует	-	лактат 19	4,3
Метилпарабен/ пропилпарабен/ пропилгаллат	0,5/ 0,5/1,0	аскорбиновая	50,0	лактоза	17,5	отсутствует	-	лактат 14	11,5
Imwitor®312	6,8	аспарагиновая	7402	отсутствует	-	отсутствует	-	лактат 19	5,3

Пример 7.

В этом примере показан способ приготовления осмотических таблеток, в состав которых входит ядро, содержащее сертралин в присутст-

вии солибилизирующего агента или без него, окруженной полупроницаемой асимметричной мембранной оболочкой. В этом примере демонстрируется польза от включения солибилизато-

ров в препараты с контролируемым высвобождением, содержащие сертралин. Гидрохлорид сертралина растирают в порошок вручную в течение 10 мин вместе с лимонной кислотой и микрокристаллической целлюлозой (Avicel PH 102, FMC), используя ступку с диаметром 6 1/2 дюйма (165 мм) и пестик. Затем добавляют стеарат магния в качестве смазывающего агента при помешивании шпателем в течение 60 с. Массовое соотношение гидрохлорида сертралина, лимонной кислоты, микрокристаллической целлюлозы и стеарата магния 8,5 : 63,8 : 23,7 : 4; общая масса смеси 10 г. Из полученной смеси путем прессования готовят таблетки с массой 470 мг на усовершенствованном гидравлическом прессе (произведено Dayton), снабженном манометром и пуансоном, имеющим радиус кривизны 3/8 дюйма (9,5 мм), при давлении 2500 фунтов на кв. дюйм (172,375 Па) за 2 с. Получаемые таблетки имеют диаметр 3/8 дюйма (9,5 мм) и толщину 1/4 дюйма (6,35 мм). Эти таблетки покрывают полупроницаемой мембранной оболочкой (как описано в патенте U.S. 5,612,059), используя дражжировочный котел LDSCS - 20 (Vector Corp.), со скоростью распыления 20 г/мин при температуре входящего воздуха 40°C и скорости воздуха 40 куб. футов в минуту (0,00047 м³/с). Раствор для покрытия оболочкой содержит (в массовых процентах) 10% ацетата целлюлозы (Eastman Chemical, CA 398-10), 2,5% полиэтиленгликоля (BASF, PEG 3350), 15% воды и 72,5% ацетона.

Покрытые оболочкой таблетки сушат в течение 1 ч при 50°C до анализа. После высушивания масса нанесенной оболочки составляла 15,4% от общей массы таблеток. Таблетки с дополнительной осмотической доставкой получают путем применения по сути той же самой методики приготовления ядер таблеток и нанесения асимметричной мембранной оболочки на ядра, которая описана выше. Композиция ядер и растворов для покрытия варьируется, как пред-

ставлено в таблице 7-1. К существенным изменениям в указанных композициях ядер относятся: форма соли сертралина, тип и количество солилизатора, а также тип и количество осмотического агента. Количество добавляемого связывающего вещества (Avicel®), смазывающего вещества (стеарата магния) и солилизатора изменяют, по необходимости, таким образом, чтобы получить хорошие характеристики по влажности и таблетированности. Все эти таблетки содержат дозу сертралина 50 мг/табл.

Скорость высвобождения сертралина из этих препаратов определяют в аппарате USP#2 при скорости вращения лопастей мешалки 100 об./мин. Рецепторный раствор, используемый в аппарате для растворения, представляет собой 0,13M ацетатный буфер (pH = 4,0) с 0,075M хлоридом натрия, температура раствора равна 37°C. Пробы рецепторного раствора отбираются через промежутки времени, указанные в таблице 7-2. Анализ высвобожденного сертралина проводят путем использования высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ВЭЖХОФ).

Результаты анализов на скорость высвобождения, выполненных с использованием этих методик, представлены в таблице 7-2. Первые два из перечисленных препаратов, 7a и 7b показывают низкую скорость высвобождения и включены в качестве примеров для сравнения. Оба этих препарата содержат соль сертралина (гидрохлорид или лактат) и только лактозу в качестве осмотического агента и не содержат солилизующих эксципиентов. Остальные из перечисленных в таблице 7-2 препаратов (7c-7h) включают в себя один или более чем один солилизующий эксципиент, и все они показывают существенно более высокую скорость высвобождения сертралина по сравнению с препаратами, которые не содержат солилизаторов.

Таблица 7-1

№ об.	Композиция ядра											Раствор для покрытия					
	Мас. ядра (мг)	Лекарство		Солюбилиз. кислота		Солюбилизатор		Осмотический агент		Avicel мас. %	Магния стеарат, мас. %	Другие компоненты	Тип полимера	Полимер мас. %	ПЭГ, мас. %	Вода, мас. %	Мас. оболоч. (мас. % по сух. в-ву)
		Форма соли	мас. %	Тип	мас. %	Тип	мас. %	Тип	мас. %								
7a	470	Хлорид	12	Отсутствует		Отсутствует		Лактоза	66	20	2	Отсутствует	АЦ	10	2,5	15	15,4
7b	470	Лактат	14	Отсутствует		Отсутствует		Лактоза	65,4	19,3	1,33	Отсутствует	ЕС	6	4	8	1
7c	470	Лактат	14	Аспарагиновая	11	Отсутствует		Фруктоза	38	29,5	2,5	Ацетат кальция	АЦ	10	2,5	15	11
7d	470	Лактат	14	Глутаминовая	10	МК	5	Сахароза	50	15	Отсутствует	Лактат кальция, Муѓj	ЕС	6	4	10	10,1
7e	470	Лактат	14	Аспарагиновая	11	Im	5	Фруктоза	36	27	2,5	Ацетат кальция	АЦ	10	2,5	15	10,3

7f	470	Лак- тат	14	Глицин	25	Im	5	Фрук- тоза	28,5	25	2,5	Отсутст- вует	АЦ	10	2,5	15	15,9
7g	470	Лак- тат	14	Аспара- гиновая	11	Im	5	Фрук- тоза	36	27	2,5	Ацетат кальция	АЦ	10	2,5	15	20
7h	470	Лак- тат	14	Аспара- гиновая	11	отсут- ствует		Фрук- тоза	38	29,5	2,5	Ацетат кальция	АЦ	10	2,5	15	10

Im=Imwitor®; АЦ= ацетат целлюлозы 39810; ЕС = Ethocel S-100
МК = монокаприлин; ПЭГ = полиэтиленгликоль 3350; Мурj = Мурj®52

Таблица 7-2

Таблетки по примеру №	Доля лекарства(%), высвобожденная в течение заданного времени, ч						
	0ч	1	2	4	8	12	20
7a	0	0	0	0	0	0	0
7b	0	0	1	2	-	10 (17 ч)	12
7c	0	6	15	35	62	76	78
7d	0	0	0	4	19	28	44
7e	0	8	19	37	60	73	83
7f	0	0,7	6	17	37	54	78
7g	0	0,4	4	13	31	41	53
7h	0	8	18	38	56	64	66

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая сертралин или его фармацевтически приемлемую соль и солюбилизирующий агент в количестве, достаточном для создания концентрации растворенного сертралина в применяемой среде, содержащей хлорид-ионы, которая в 1,5 раза превышает концентрацию, создаваемую композицией сравнения, аналогичной вышеназванной, но не содержащей указанный солюбилизирующий агент, при условии, что указанный солюбилизирующий агент не является альгиновой кислотой, цитратом натрия, карбонатом кальция, полиэтиленгликолем, молекулярная масса которого превышает 3350, лаурилсульфатом натрия, стеаратом магния либо кунжутным или арахисовым маслом.

2. Композиция по п.1, где указанной применяемой средой является желудочно-кишечный тракт.

3. Композиция по п.1, где указанной применяемой средой является водная аналитическая среда, содержащая хлорид-ионы.

4. Композиция по п.3, где указанной применяемой средой является 0,075М хлорид натрия.

5. Композиция по п.1, которая является лекарственной формой с немедленным высвобождением активного вещества.

6. Композиция по п.1, которая является лекарственной формой с контролируемым высвобождением активного вещества.

7. Композиция по п.1, где указанный солюбилизирующий агент выбран из:

- 1) органических кислот и их солей;
- 2) неполных глицеридов;
- 3) глицеридов;
- 4) производных глицеридов;
- 5) сложных эфиров полиэтиленгликоля;
- 6) сложных эфиров полипропиленгликоля;
- 7) сложных эфиров многоатомных спир-

тов;

- 8) простых эфиров полиоксиэтилена;

9) сложных сорбитановых эфиров;

10) сложных сорбитановых эфиров полиоксиэтилена и

11) карбонатов.

8. Композиция по п.4, где количество указанного солюбилизирующего агента является достаточным для поддержания в течение, по меньшей мере, 2 ч концентрации растворенного сертралина на уровне, по меньшей мере, в 1,5 раза превышающем концентрацию сертралина, создаваемую композицией сравнения, аналогичной вышеназванной, но не содержащей указанный солюбилизирующий агент.

9. Композиция по п.1, где указанный солюбилизирующий агент выбран из аспарагиновой кислоты, глицерилмонокаприлата, глицерилмонолаурата, ацетата кальция, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты и глутаминовой кислоты.

10. Композиция, содержащая сертралин или его фармацевтически приемлемую соль и солюбилизирующий агент в количестве, достаточном для создания и поддержания в течение, по меньшей мере, 2 ч в 0,075М хлориде натрия концентрации растворенного сертралина, по меньшей мере, в 1,5 раза превышающей концентрацию, создаваемую композицией сравнения, аналогичной вышеназванной, но не содержащей указанный солюбилизирующий агент, при условии, что указанный солюбилизирующий агент не является альгиновой кислотой, цитратом натрия, карбонатом кальция, полиэтиленгликолем, молекулярная масса которого превышает 3350, лаурилсульфатом натрия, стеаратом магния либо кунжутным или арахисовым маслом.

11. Композиция по п.10, которая является лекарственной формой с немедленным высвобождением активного вещества.

12. Композиция по п.10, которая является лекарственной формой с контролируемым высвобождением активного вещества.

13. Композиция по п.10, где указанный солюбилизирующий агент выбран из:

- 1) органических кислот и их солей;
- 2) неполных глицеридов;
- 3) глицеридов;
- 4) производных глицеридов;
- 5) сложных эфиров полиэтиленгликоля;
- 6) сложных эфиров полипропиленгликоля;
- 7) сложных эфиров многоатомных спиртов;
- 8) простых эфиров полиоксиэтилена;
- 9) сложных сорбитановых эфиров;
- 10) сложных сорбитановых эфиров полиоксиэтилена и
- 11) карбонатов.

14. Композиция по п.10, где указанный солюбилизирующий агент выбран из аспарагиновой кислоты, глицерилмонокаприлата, глицерилмонолаурата, ацетата кальция, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты и глутаминовой кислоты.

15. Композиция, содержащая сертралин или его фармацевтически приемлемую соль и солюбилизирующий агент в количестве, достаточном для создания *in vivo* максимальной концентрации сертралина в крови и/или площади под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, которые превышают, по меньшей мере, на 10% максимальную концентрацию сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, создаваемые композицией сравнения, аналогичной вышеназванной, но не содержащей указанный солюбилизирующий агент, при условии, что указанный солюбилизирующий агент не является альгиновой кислотой, цитратом натрия, карбонатом кальция, полиэтиленгликолем, молекулярная масса которого превышает 3350, лаурилсульфатом натрия, стеаратом магния либо кунжутным или арахисовым маслом.

16. Композиция по п.15, где указанные максимальная концентрация сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, создаваемые указанной композицией, содержащей солюбилизирующий агент, превышают, по меньшей мере, на 15% соответствующие максимальную концентрацию сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, создаваемые указанной композицией сравнения.

17. Композиция по п.16, где указанные максимальная концентрация сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови от времени, создаваемые указанной композицией, содержащей солюбилизирующий агент, превышают, по меньшей мере, на 20% соответствующие максимальную концентрацию сертралина в крови и/или площадь под кривой на графике зависимости концентрации сертралина в крови

от времени, создаваемые указанной композицией сравнения.

18. Композиция по п.15, которая является лекарственной формой с немедленным высвобождением активного вещества.

19. Композиция по п.15, которая является лекарственной формой с контролируемым высвобождением активного вещества.

20. Композиция по п.15, где указанный солюбилизирующий агент выбран из:

- 1) органических кислот и их солей;
- 2) неполных глицеридов;
- 3) глицеридов;
- 4) производных глицеридов;
- 5) сложных эфиров полиэтиленгликоля;
- 6) сложных эфиров полипропиленгликоля;
- 7) сложных эфиров многоатомных спиртов;
- 8) простых эфиров полиоксиэтилена;
- 9) сложных сорбитановых эфиров;
- 10) сложных сорбитановых эфиров полиоксиэтилена и
- 11) карбонатов.

21. Композиция по п.15, где указанный солюбилизирующий агент выбран из аспарагиновой кислоты, глицерилмонокаприлата, глицерилмонолаурата, ацетата кальция, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты и глутаминовой кислоты.

22. Способ повышения растворимости сертралина в водной применяемой среде, содержащей хлорид-ионы, при котором вводят указанный сертралин в указанную применяемую среду в виде композиции, дополнительно содержащей солюбилизирующий агент, при условии, что указанный солюбилизирующий агент не является альгиновой кислотой, цитратом натрия, карбонатом кальция, полиэтиленгликолем, молекулярная масса которого превышает 3350, лаурилсульфатом натрия, стеаратом магния либо кунжутным или арахисовым маслом.

23. Способ по п.22, где концентрация растворенного сертралина в указанной применяемой среде, содержащей также указанный солюбилизатор, по меньшей мере, в 1,5 раза превышает концентрацию сертралина, создаваемую композицией сравнения, аналогичной указанной композиции, содержащей солюбилизирующий агент, но не содержащей указанный солюбилизирующий агент.

24. Способ по п.22, где указанной применяемой средой является желудочно-кишечный тракт.

25. Способ по п.22, где указанной применяемой средой является водная аналитическая среда, содержащая хлорид-ионы.

26. Способ по п.25, где указанной средой является 0,075М хлорид натрия.

27. Способ по п.22, где указанная композиция представлена в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением.

28. Способ по п.22, где указанная композиция представлена в виде лекарственной формы с контролируемым высвобождением.

29. Способ по п.22, где указанный солубилизирующий агент выбран из:

- 1) органических кислот и их солей;
- 2) неполных глицеридов;
- 3) глицеридов;
- 4) производных глицеридов;

5) сложных эфиров полиэтиленгликоля;

6) сложных эфиров полипропиленгликоля;

7) сложных эфиров многоатомных спиртов;

8) простых эфиров полиоксиэтилена;

9) сложных сорбитановых эфиров и

10) сложных сорбитановых эфиров полиоксиэтилена;

11) карбонатов.

